Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Bürger.

Über die

CHOLESTERASE

im Serum Gesunder und Kranker und ihre Inaktivierung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt

am 8. September 1937

von

Elisabeth Hoffmann

aus Bonn.

Bonn 1938 / Buchdruckerei H. Trapp, Stiftsgasse 11.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Bürger.

Korreferent: Prof. Dr. Siebke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bürger und Beumer haben als erste mit Hilfe des Windaus'schen Verfahrens vergleichende Bestimmungen des freien und des veresterten Cholesterins im Serum von stoffwechselgesunden und stoffwechselkranken Menschen 1913 durchgeführt. Es zeigt sich in dieser ersten Untersuchungsreihe, daß das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin im Verhältnis von 1 : 1,7 bis 1 : 2 schwankt.

In der Folge wurde in zahlreichen Einzelanalysen immer wieder bestätigt, daß das veresterte Cholesterin reichlicher vorhanden ist als das freie. Lenzen hat auf Veranlassung Bürgers 1934 den Cholesteringehalt des menschlichen Serums unter Ausschluß von Stoffwechselerkrankungen in einer größeren Untersuchungsreihe von 68 Fällen noch einmal überprüft und die älteren Befunde von Bürger und Beumer im wesentlichen bestätigt. Es zeigt sich aber, daß das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin doch in größerem Umfange schwankt als nach der kleineren Zahl der Analysen ursprünglich angenommen wurde. Die Mittelwerte in den verschiedenen Lebensdezennien gestalten sich wie folgt:

Altersstufe	Zahl der Fälle	Blutdruck		1000 ccm Serum enthalten				
				Gesamtfett	Cholesterin			
		syst.	diast.	g	frei g	geb. g	Ges. g	frei : geb.
13—20 Jahre	9	104	82	6,27	0,65	1,17	1,82	1 : 1,80
21—30 „	11	118	80	6,57	0,92	0,76	1,68	1 : 1,04
31—40 „	10	143	81	8,15	0,98	1,16	2,14	1 : 1,18
41—50 „	10	159	93	8,94	1,02	1,10	2,12	1 : 1,08
51 - 60 „	11	172	100	8,94	0,84	1,15	1,99	1 : 1,32
61—70 „	11	175	96	8,23	0,81	1,09	1,90	1 : 1,35
über 70 „	6	200	100	8,12	0,64	1,09	1,73	1 : 1,70

Diese Untersuchungen waren unter der Annahme durchgeführt, daß die Verhältnisse von freiem zu verestertem Cholesterin außerhalb des Körpers keinen weiteren Veränderungen unterliegen. Diese Annahme trifft offenbar nicht zu. Im Laboratorium der medizinischen Poliklinik war bereits aufgefallen, daß Serum, welches längere Zeit in der Wärme gestanden hat, an freiem Cholesterin verarmt. Ähnliche Beobachtungen hatten Sperry und Schönheimer gemacht.

Es war mir nun die Aufgabe gestellt, der Frage nach einer aktiven, in vitro wirksamen Cholesterase nachzugehen. Ich habe diese Frage an Stoffwechselgesunden und Stoffwechselkranken näher studiert.

Methodisch bin ich folgendermaßen vorgegangen: Das durch Aderlaß gewonnene Blut stellte ich, nachdem es geronnen war, in den Eisschrank bis sich genügend Serum ausgepreßt hatte. Dann bestimmte ich sofort in einem Teil des Serums den Gehalt an freiem und verestertem Cholesterin. Den anderen Teil stellte ich 48 Stunden in den Brutschrank bei 38—40° und untersuchte nach dieser Zeit seinen Cholesteringehalt. War der Gehalt an freiem Cholesterin in dem bebrüteten Serum geringer als in dem unbebrüteten, der Wert für Gesamtcholesterin in beiden gleich, so mußte eine Veresterung stattgefunden haben.

Um in allen Bestimmungen mit denselben Fehlermöglichkeiten zu arbeiten, pipettierte ich gleiche Mengen Serum in sterile Reagenzgläser. Ich hatte so in den Fällen mit Kontrollversuchen

1. 2 Reagenzgläser zur sofortigen Bestimmung des freien Cholesterins,
2. 2 Reagenzgläser zur sofortigen Bestimmung des Gesamtcholesterins,
3. 2 Reagenzgläser zur Bebrütung und anschließenden Bestimmung des freien Cholesterins,
4. 2 Reagenzgläser zur Bebrütung und anschließenden Bestimmung des Gesamtcholesterins.

Das Serum von 1) und 2) wurde sofort mit der zehnfachen Menge heißen Alkohols in einen Erlenmeyerkolben gefällt und

ausgewaschen und lieferte die Ausgangswerte. 3) und 4) stellte ich mit steriler Watte verschlossen 48 Stunden in den Brutschrank bei 38—40°. Nach dieser Zeit wurden sie wie 1) und 2) gefällt. In allen Versuchen wurde auf strengste Asepsis geachtet. Die Zeiten wurden genau eingehalten.

Die Cholesterinbestimmungen wurden nach dem im Eingang genannten Verfahren durchgeführt. Die Vollständigkeit der verschiedenen Extraktionen prüfte ich mittels der Burghardt-Liebermann'schen Probe in allen Versuchen nach. Daß die Extraktion eine vollständige ist, mag folgender Versuch beweisen:

Serum wurde in drei Reagenzgläser verteilt. Das erste diente zur sofortigen Cholesterinbestimmung, das zweite wurde auf 55°, das dritte auf 80° eine Stunde im Wasserbad erhitzt. Das auf 80° erwärmte Serum war vollständig fest koaguliert. Die gefundenen Werte zeigt folgende Tabelle:

Serum	g Gesamtcholesterin in 1000 ccm
frisch	1,45
1 Std. auf 55° erhitzt	1,42
1 Std. auf 80° erhitzt	1,44

Es stand mir für meine Versuche nur selten Nüchternblut zur Verfügung, auch war die Zeit der Blutentnahme stets verschieden. So dürfen die Cholesterinwerte nicht als Normwerte betrachtet werden. Selbst bei nüchternen Menschen schwanken nach Poutshinsky und Glouhenky die Mengen an Gesamtcholesterin im Blut im Laufe eines Tages um das Doppelte des niedrigsten Wertes.

Ich habe mein Untersuchungsmaterial in zwei Gruppen geordnet. Die erste Gruppe betrifft das Serum stoffwechselgesunder Menschen:

Wird Serum Gesunder 48 Stunden bei 38—40° gehalten, so tritt in allen Fällen eine Zunahme des Estercholesterins auf

Kosten des freien Cholesterins ein. Die Werte an Gesamtcholesterin bleiben unverändert. Zahlreiche Untersuchungen im hiesigen Institut bestätigen diesen Vorgang ausnahmslos.

		1000 ccm Serum enthalten					
		a	b	c	d	e	
Fall	Diagnose	Gesamtfett g	Gesamtcholesterin g	freies Cholesterin vor Bebrütung g	freies Cholesterin nach Bebrütung g	Differenz (c—d)	durch Bebrütung sek. verest. Chol i. % d. freien Chol. vor Bebrütg.
H.V. 1	essent. Hypertonie		2,04	0,78	0,47	0,31	39
K.V.	R.R. syst. 230		2,04	0,76	0,48	0,28	36
2	gesund	7.25	2,44	0,96	0,69	0,27	28
3	Asthma cardiale		2,20	0,97	0,54	0,43	44

H.V. = in allen Tabellen Hauptversuch.
K.V. = „ „ „ Kontrollversuch.

Bürger nennt diesen sich außerhalb des Körpers im Serum abspielenden Prozeß „Sekundärveresterung". Wie schon das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin in größerem Umfang schwankt, so differiert auch bei der Sekundärveresterung der prozentuale und absolute Esterzuwachs in den einzelnen Untersuchungen voneinander. Durch 48 stündige Bebrütung wird in den einzelnen Seren nicht das gleiche Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin erreicht.

Interessanterweise stellte sich an Hand der im hiesigen Institut durchgeführten Belastungen mit 5 g in 100 g Olivenöl gelöstem Cholesterin heraus, daß die Sekundärveresterung mit der alimentären Lipämie ansteigt.

(Bei Belastungen wird nüchtern eine Blutprobe entnommen, und dann jeweils nach 4, 8 und 24 Stunden nach dem Ölcholesterintrank. Während dieser Zeit erfolgt keine andere Nahrungszufuhr. Die alimentäre Lipämie hat ihren Höhepunkt nach 8 Stunden bereits überschritten.)

			1000 ccm Serum enthalten					
			a	b	c	d	e	
Fall	Diagnose	Serum	Gesamt-fett g	Gesamt-cholesterin g	freies Cholesterin vor Bebrütung g	freies Cholesterin nach Bebrütung g	Differenz (c—d)	durch Bebrütung sek. verest. Chol. in % d. freien Chol. vor Bebrüt.
2	gesund	nüchtern entnommen	7,25	2,44	0,96	0,69	0,27	28
H.V.		4 Std. nach Belastg. entn.		3,05	1,19	0,79	0,40	33
K.V.					1,21	0,76	0,45	37
		8 Std. nach Belastg. entn.		2,34	0,88	0,76	0,12	13
H.V.		24 Std. n. Belastg. entn.		2,45	1,01	0,81	0,20	19
K.V.					1,06	0,87	0,19	17

Da vollkommen steril gearbeitet wurde, also jede bakterielle Einwirkung auszuschließen war, schloß man bei der Sekundärveresterung auf einen fermentativen Vorgang, bedingt durch die Cholesterase.

Wahrscheinlich gehen zum mindesten zwei Prozesse Hand in Hand, wovon der eine Fettsäuren in Freiheit setzt, der andere sie an Cholesterin bindet. Denn nach den bisherigen Untersuchungen ist das Vorkommen freier Fettsäuren im Blut nicht möglich. Ob die Cholesterase beide Funktionen ausübt, läßt sich vermuten, jedoch nicht beweisen, weiß man ja nicht einmal, ob man die Lipasen gleich den Esterasen setzen soll, und ob die einzelnen Organlipasen untereinander identisch sind und nur zufolge ihrer verschiedenen Begleitstoffe anders reagieren.

Resultat:

Es zeigt sich demnach, daß im Serum gesunder Menschen eine „aktiv wirksame Cholesterase“ vorhanden ist, welche zu einer Veresterung des freien Serumcholesterins führt.

Über die Zerstörbarkeit der Cholesterase.

In Analogie mit anderen im Blut wirksamen (glykolytischen!) Fermenten habe ich nun versucht, die Cholesterase durch physikalische und chemische Einwirkungen zu inaktivieren und zwar zunächst durch Kälte und Hitze in verschiedenen Abstufungen und durch Zusätze von NaF in verschiedenen Konzentrationen. Sodann suchte ich den Einfluß der Blutkörperchen auf die Wirkung der Cholesterase festzustellen.

Für meine Untersuchungen stand mir, wie eingangs betont, nur in wenigen Fällen Blut nüchterner Menschen zur Verfügung. In jedem Serum wurde das Vorhandensein einer wirksamen Cholesterase durch Bebrütung des unbehandelten Serums geprüft und bestätigt gefunden. Die Ausgangswerte erhielt ich durch die Cholesterinbestimmungen des frischen Serums. Da durch die Sekundärveresterung der Wert an Gesamtcholesterin nicht verändert wird, bestimmte ich diesen in den späteren Versuchen nicht mehr mit. Genau abpipettierte Mengen Serum wurden in steril verschlossenen Reagenzgläsern den verschiedenen Versuchsbedingungen ausgesetzt.

Meine ersten Versuche sollten den Einfluß der Kälte auf die Cholesterase ermitteln. Zuerst prüfte ich, ob die Cholesterase im Eisschrank bei durchschnittlich + 4° wirksam ist.

Fall 4. Serum			g freies Cholesterin in 1000 ccm	g Gesamtcholesterin in 1000 ccm
frisch		H.V. K.V.	0,97 0,95	2,20 2,21
dasselbe nach 6 Tagen Eisschrank	(+ 4°)		0,97	2,23
dasselbe nach 12 Tagen Eisschrank	(+ 4°)	H.V. K.V.	0,96 0,97	2,30
Hemmungseffekt auf die Cholesterase durch Kälteeinwirkung von + 4°			100	

Wie aus der Tabelle hervorgeht, tritt in der Kälte keine Veresterung des Cholesterins ein. Die Werte für Gesamtcholesterin und freies Cholesterin bleiben unverändert. Hierbei wird jedoch die Cholesterase nicht zerstört. Serum, das 11 Tage bei + 4° gestanden hat, zeigt nach anschließender 48stündiger Bebrütung bei 37—40° einen deutlichen Esterzuwachs. Ein Teil desselben Serums blieb 15 Tage im Eisschrank und wurde dann bebrütet. Die Sekundärveresterung ist gleich stark.

Fall 5. Serum	g freies Chelesterin in 1000 ccm	g Gesamt-cholesterin in 1000 ccm
c nach 11 Tagen Eisschrank (+ 4°)	0,95	2,64
d nach 11 Tagen Eisschrank + anschl. 48stdg. Bebrütung	H V. 0,51 K.V. 0,54	2,61
c' dasselbe nach 15 Tagen Eisschrank	0,98	
d' dasselbe nach 15 Tagen Eisschrank + anschl. 48stdg. Bebrütung	0,54	
Differenz (freies Chol. vor Bebrüt. — fr. Chol. nach Bebrüt.) (c—d) bezw. (c'—d')	0,44	
durch Bebrütung sek. verestert Chol. in % d. freien Chol. vor Bebrütung	46	

Einstündiges Gefrieren des Serums in einer Kältemischung (Salz-Eis) zerstören die Cholesterase nicht, was die stattgefundene Veresterung in dem nach Gefrieren bebrüteten Serum beweist.

Fall 6.

Serum frisch g freies Cholesterin in 1000 ccm	Serum 48 Std bebrütet g freies Cholesterin in 1000 ccm	Differenz (c—d)	durch Bebrütung sek. verest. Chol. in % d. freien Chol. vor Bebrütung	Serum 1 Std. **gefroren**, anschl 48 Std. **bebrütet** g freies Cholesterin in 1000 ccm	Differenz (c—d')
c	d			d'	
1,03	0,75	0,28	27	H.V. 0,66 K.V. 0,66	0,37

Damit dürfte feststehen, daß die Cholesterase sehr widerstandsfähig gegen Kälte ist.

Der zweite Teil meiner Versuche betraf den Einfluß der Wärme auf das Ferment.

Hierzu wählte ich ein nicht zu kleines Wasserbad, das die Versuchstemperatur hatte, wenn das Serum in Reagenzgläsern hereingebracht wurde. In der für solche Versuche üblichen Weise wurde dafür gesorgt, daß die Temperatur im Gefäße überall die gleiche blieb. Die Flamme brannte meist etwas abseits vom Wasserbad. Die Temperatur wurde bis auf + 1^0 und — $^1/_2{}^0$ konstant gehalten.

Zuerst prüfte ich die Inaktivierung durch einstündiges Erhitzen auf 56^0.

Das Serum wurde nach einstündigem Erhitzen

1. sofort untersucht, um zu sehen, ob in dieser Zeit eine Veresterung eingetreten war; denn beim Erwärmen durchlief das Serum für kurze Zeit die optimale Temperatur für die Veresterung. Auch konnte man damit rechnen, daß die Vernichtung des Fermentes nicht augenblicklich quantitativ eintrat.
2. 48 Stunden bei $37—40^0$ bebrütet. Nach 48 stündiger Bebrütung verarbeitete ich das Serum sofort weiter.

Bei diesen Versuchen wurde nochmals nachgeprüft, ob bei + 4^0 (Eisschrank) eine Veresterung eintritt. Das im Eisschrank gestandene Serum wurde gleichzeitig mit dem bebrüteten weiter verarbeitet.

Fall	g in 1000 ccm Serum	Serum frisch	Serum 48 Std. bebrütet	Differz. (c—d1)	durch Bebrütung sek. verest. Chol in % d. freien Cholest. vor Bebrütung	Serum nach 2 Tagen Eisschrank	Differz. (c—d2)	Serum 1 Std. 56°	Differz. (c—d3)	Serum 1 Std. 56° anschl. 48 Std. bebrütet	Differz. (c—d4)
		c	d1			d2		d3		d4	
7	freies Cholesterin	1,50	1,02	0,48	32	1,45	0,05	1,50	0,00	1,45	0,05
	Gesamtcholesterin	3,93	3,90			4,10		4,00		3,96	
8	H.V. freies Cholesterin	1,00	0,59	0,41	41	1,07	−0,07	1,05	—0,05	1,02	0,02
	K.V.	1,00								1,03	0,03
	Gesamtcholesterin	2,75									
9	H.V. freies Cholesterin	0,78	0,47	0,31	39	0,75	0,03	0,76	0,02	0,78	0,00
	K.V.	0,76	0,48	0,28	36	0,72	0,04	0,77	—0,01	0,75	0,01
	H.V. Gesamtcholesterin	2,04	1,97			2,03		1,96		2,00	0,04
	K.V.	2,04									
10	H.V. freies Cholesterin	0,71	0,36	0,35	49	0,72	0,01	0,75	—0,04	0,72	− 0,01
	K.V.	0,72	0,36	0,36	50					0,75	—0,03
	H.V. Gesamtcholesterin	1,60	1,59			1,55		1,66		1,66	
	K.V.	1,66									

Fall	g in 1000 ccm Serum	Serum nach 15 Tagen Eis-schrank e	Serum nach 15 Tagen Eisschrank anschl. 48 Std. bebrütet d	Diffe-renz (c—d)	durch Re-brütung sek. verest. Chol in % d. freien Chol. vor Bebrütung	Serum nach 15 Tagen Eisschrank 1 Std. 56° erhitzt d3	Diffe-renz (c—d3)	Serum nach 15 Tag. Eis-schrank 1 Std 56° ausch. 48 Std. bebrütet d4	Diffe-renz (c—d4)
5	freies Cholesterin	0,98	0,54	0,44	44	0,90	0,08	0,90	0,08
	Gesamt-cholesterin		2,64			2,67		2,61	

Im Serum tritt bei einstündigem Erhitzen auf 56° keine Sekundärveresterung auf.

Die Bebrütung des auf 56° erhitzten Serums läßt die Cholesterinwerte unverändert. Das Ferment ist also nach einstündigem Erhitzen auf 56° unwirksam geworden.

Weitere Untersuchungen sollten feststellen, ob die tödlich wirkende Temperatur nicht schon niedriger, und wo die optimale Temperatur für die Wirksamkeit der Cholesterase liege.

Es wurde das Serum immer eine Stunde lang erhitzt. Nachfolgende Tabelle zeigt, daß im Serum nach Erhitzen auf 45° die Sekundärveresterung gleich stark ist wie in dem unerhitzten, frisch bebrüteten Serum. Eine Temperatur von 50° schädigt das Ferment, doch tritt noch eine Zunahme des Estercholesterins ein.

g in 1000 ccm Serum	Serum frisch	Serum 48 Std. bebrütet	Differenz (c—d1)	durch Bebrütung sek. veresterChol. in % d. freien Chol. vor Bebrütung	Serum 1 Std. 45° anschl. 48Std. bebrütet	Differenz (c—d2)	Serum 1 Std. 50° anschl. 48Std. bebrütet	Differenz (c—d3)	Serum 1 Std. 56° anschl 48Std. bebrütet	Differenz (c—d4)
	c	d1			d2		d3		d4	
Fall 11										
freies Cholest.										
H.V.	0,91	0,61	0,30	32	0,61	0,30			0,91	0,00
K.V.	0,89	0,60	0,29	32	0,56	0.33			0,87	0,02
Fall 12										
freies Cholest.										
H.V.	0,90	0,57	0,33	36	0,60	0,30			0,90	0,00
K.V.	0,89	0,55	0,34	37					0,89	0,00
Fall 13										
freies Cholest.	1,10	0,40	0,70	63	0,41	0.69	0.85	0,25	1,07	0,03
Fall 14										
freies Cholest.										
H.V.	1,00	0,68	0,32	32	0,68	0,32	0,75	0,25	1,00	0,00
K.V.		0,64			0,67		0.75		0,95	
Fall 15										
freies Cholest.										
H.V.	0,74	0,44	0,30	40			0,58	0,16	0,74	0.00
K.V.	0,75	0,47	0,28	37			0.57	0,18	0,75	0,00

Die Versuche lehren, daß die Optimalbreite für die Sekundärveresterung zwischen 37° und 45° liegt, die absolut tödlich wirkende Temperatur bei 56—57°. Hierin stimmt die Cholesterase fast genau mit der Lipase überein.

Weiter untersuchte ich das Verhalten chemischer Stoffe auf das Ferment.

Auf die Lipasen üben nach einheitlichen Resultaten der verschiedensten Forscher die Fluoride die stark hemmendste Wirkung aus. So nahm ich arsenfreies Natriumfluorid und fügte es in Substanz dem Serum zu.

	g freies Cholesterin in 1000 ccm Serum									
Fall	HV **16** KV		KV **17** HV		HV **18** KV		HV **19** KV		HV **20** KV	
c Serum frisch	0,74	0,75	0,72	0,70	1,03	1,00	0,62	0,60	0,78	0,76
d Serum 48 Std. bebrütet	0,44	0,47	0,47	0,46	0,70		0,39	0,38	0,45	0,46
Differenz (c—d)	0,30	0,28	0,25	0,24	0,33		0,23	0,22	0,33	0,30
durch Bebrütung sek. verest. Chol. in % des freien Cholest. vor Bebrütung	40	37	34	34	32		37	36	42	39
Serum + **0,1 % NaF** 48 Std. **bebrütet**	0,44									
Serum + **0,5 % NaF** 48 Std. **bebrütet**	0,45									
Serum + **1 % NaF** 48 Std. **bebrütet**	0,46		0,47	0,50	0,60					
Serum + **2 % NaF** 48 Std. **bebrütet**					0,68	0,70				
Serum + **4 % NaF** 48 Std. **bebrütet**							0,40	0,42		
Serum + **5 % NaF** 48 Std. **bebrütet**									0,46	0,43
Hemmungseffekt auf die Esterase durch NaF-Zusatz	0		0	0	0	0	0	0	0	0

Gegen Erwarten tritt die Sekundäraresterung in allen Versuchen ungehemmt auf. Selbst im Überschuß hinzugefügtes NaF — entsprechend einer Menge von 4 und 5% — bleibt ohne Einfluß auf das Ferment.

In den Versuchen an Lipase wurde mit wässerigen Natriumfluoridlösungen gearbeitet. Weiterhin wird dieses Ferment zur Gewinnung und Bestimmung seiner Wirksamkeit aus seinem natürlichen Milieu entfernt und mit Wasser vermischt. Hierdurch allein könnte die verschiedene Wirkung des NaF erklärt sein. Auf jeden Fall ist Fluor nicht als spezifisches Gift für die Cholesterase anzusprechen. Loevenhart zeigt an Hand der Lipase, daß sehr kleine Fluormengen aktivieren, ein Beweis gegen die spezifische Giftwirkung. Nur liegt die hemmend wirkende Konzentration sehr niedrig.

Weiter sollte ich den Einfluß des Arsen auf die Sekundäraresterung feststellen. Atoxyl schien wegen seiner guten Löslichkeit und seiner chemischen Indifferenz am geeignetsten dazu. Nach Rona und Michaelis ist Serumlipase nicht atoxylfest. Das war ein weiterer Anreiz, Atoxyl zu nehmen.

Nun trat bei der Verarbeitung in allen diesen Versuchen mit Atoxyl bei Hinzufügung der Digitoninlösung zu dem entsprechenden Filtrat eine stark milchige Trübung auf. Bisweilen war das Filtrat schon getrübt, bevor Digitoninlösung hinzugefügt war. Nach einigem Stehen setzte sich ein dicker Niederschlag ab, der durch einige Tropfen destilliertes Wasser in Lösung ging. Stellte man dann nochmals 5 Stunden in den Brutschrank, so trat wohl eine Fällung auf, die jedoch kein Digitonin-Cholesterin-Niederschlag war. Welche Vorgänge da stattfanden, kann ich nicht sagen. Die Wirkung des Atoxyl auf die Cholesterase konnte ich also nicht feststellen.

Die zuletzt durchgeführten Versuche sollten klarlegen, ob durch die Blutkörperchen die Sekundäraresterung gehemmt wird.

Es ist nämlich auffallend und schwer erklärlich, weshalb die Blutkörperchen esterfrei in einer esterhaltigen Umgebung sind. Versuche von Schultz, Kondo und Cytronberg halten keiner Kritik stand und führen nicht zu einer Lösung der Frage.

Sperry und Schönheimer geben an, daß im hämolysierten Blut keine oder nur eine geringe Veresterung eintritt. Sie stellen die Behauptung auf, daß in den roten Blutkörperchen ein Stoff enthalten ist, der der Veresterung entgegenwirkt. Sie betrachten diesen Stoff als Gegenferment und erklären durch dieses die Esterfreiheit der Blutkörperchen.

Ich stellte zunächst Serum mit dem Blutkuchen in den Brutschrank. Der Esterzuwachs ist hierin derselbe wie in dem Serum der gleichen Blutentnahme, das nicht auf dem Blutkuchen bebrütet wurde.

g in 1000 ccm Serum	Serum frisch	Serum 48 Std. bebrütet	Differz. (c – d1)	durch Bebrütung sek. verest. Chol in % d. freien Chol. vor Bebrütung	Serum **auf Blutkuchen** 48 Std. **bebrütet**	Differz. (c – d2)
	c	d1			d2	
Fall 21 freies Cholesterin						
H.V.	0,78	0,45	0,33	42	0,49	0,29
K.V.	0,76	0,46	0,30	39		
Fall 22 freies Cholesterin						
H.V.	1,03	0,70	0,33	32	0,70	0,33
K.V.	1,00				0,71	0,29

Auch defibriniertes Blut zeigt eine erhebliche Sekundärveresterung.

Fall 23 g in 1000 ccm	**defibriniertes** Blut frisch	**defibriniertes** Blut 48 Std. **bebrütet**	Differenz **(c—d)**	durch Bebrütung sek. verest. Chol. in % d. freien Cholesterine vor Bebrütung
	c	d		
freies Cholesterin	1,27	0,90	0,37	29

Bei diesen Versuchen ist der Einwand berechtigt, daß das Gegenferment aus den Zellkörpern herausgelöst werden muß, um seine Wirkung entfalten zu können. Deshalb nahm ich defibriniertes Blut und hämolysierte es mit destilliertem Wasser. Das Verhältnis von Serummenge zu Wassermenge war in den einzelnen Versuchen wie 5 : 7; 3 : 7; 1 : 3.

g in 1000 ccm Serum	Serum frisch c	Serum 48 Std. bebrütet d	Differz. (c—d)	durch Bebrütung sek. verest. Chol in % d. freien Cholest. vor Bebrütung	hämolys. Blut frisch ch	hämolys. Blut 48 Std bebrütet dh	Differz. (ch—dh)	defibrin. Blut : aqu dest.
Fall 24 freies Cholest.	1,10	0,40	0,70	63	0,92	0,82	0,10	5:7
Fall 25 freies Cholest.	1,20	0,73	0,47	39	0,96	1,00	—0,04	3:7
Fall 26 freies Cholest.					1,13	1,16	—0,03	3:7
Fall 27 freies Cholest.					0,90 0,83	0,89 0,83	0,01 0,00	1:3 1:3

Wie die Tabelle zeigt, tritt im hämolysierten Blut keine Sekundärveresterung ein.

Nun kann daraus nicht ohne weiteres auf einen der Sekundärveresterung entgegenwirkenden Stoff der Blutkörperchen geschlossen werden. Durch den Zusatz des Wassers werden andere Bedingungen geschaffen, die schon allein den fermentativen Prozeß beeinflussen können. Darum verdünnte ich Serum mit destilliertem Wasser.

Nahm ich 3 Teile Serum und 4 Teile Wasser, so ging die Sekundärveresterung ungestört von statten.

Fall 28 g in 1000 ccm Serum	Serum frisch c	Serum 48 Std. bebrütet d1	Differenz (c—d1)	durch Bebrütung sek. verest. Chol in % d. freien Cholesterins vor Bebrütung	3 Teile Serum mit 4 Teilen aqu. dest. 48 Std. bebrütet d2	Differenz (c—d2)
freies Cholesterin	0,79	0,41	0,38	48	0,43	0,36

In dem folgenden Versuch verdünnte ich das Serum 1 : 3, gleich der höchsten Wasserkonzentration im hämolysierten Blut.

Fall 29 g in 1000 ccm Serum	Serum frisch c	Serum 48 Std. bebrütet d1	Differenz (c—d1)	durch Bebrütung sek. verest. Cholesterin in % d. freien Chol. vor Bebrütung	1 Teil Serum mit 3 Teilen aqu. dest. 48 Std. bebrütet d2	Differenz (c—d2)	Zunahme des freien Ch. durch d Bebr. (in d2) in % d. freien Chol. vor Bebrüt. (c)
freies Cholest.							
H.V.	1,11	0,88	0,23	20	1,85	— 0,74	66
K.V.	1,13	0,88	0,25	22	1,84	— 0,71	62

Hier trat nun nach Bebrütung eine erhebliche Esterspaltung auf. Die prozentuale Zunahme an freiem Cholesterin liegt höher als die prozentuale Zunahme an Estercholesterin im unverdünnten Serum.

Die Spaltung der Ester durch die Lipase ist ein reversibler Prozeß. Unter günstigen Bedingungen tritt eine Synthese auf, die jedoch durch Gegenwart von Wasser gehemmt wird. Nach Bradley verläuft bei einem Zusatz von 50 % Wasser zum Esterglyzeringemisch (Triolein) die Hydrolyse quantitativ.

Es ist wahrscheinlich, daß die Wirkung der Cholesterase auch ein reversibler Vorgang ist, und die Synthese der Esterbildung durch Wasserzusatz unmöglich wird.

Somit wäre der Grund der Esterfreiheit der Blutkörperchen noch nicht geklärt. Der Annahme eines Gegenfermentes in ihnen stehen starke Zweifel entgegen.

Resultat:

1. Im Serum führt die Cholesterase außerhalb des Körpers im Brutschrank zu einer Veresterung des freien Cholesterins. (Sekundärveresterung.)
2. Die Cholesterase wird durch Kälte nicht zerstört.
3. Die Cholesterase wird durch einstündiges Erhitzen auf 56° bis 57° wirkungslos.

4. Die Optimalbreite für die Wirkung der Cholesterase liegt zwischen 37° und 45°.
5. Zusatz von NaF zum Serum ist ohne Einfluß auf die Wirkung der Cholesterase.
6. Die Anwesenheit des Blutkuchens im Serum schwächt die Wirksamkeit der Cholesterase nicht.
7. Im defibrinierten Blut ist die Cholesterase wirksam.
8. Im durch Wasser hämolysierten Blut tritt keine Sekundärveresterung auf.
9. In dem mit Wasser verdünnten Serum setzt bei geeigneter Konzentration Hydrolyse ein.
   Die Annahme eines Gegenfermentes in den Blutkörperchen kann daher wohl nicht aufrecht erhalten werden.

Das Verhalten der Cholesterase der Stoffwechselkranken.

Die zweite Gruppe meines Untersuchungsmaterials betrifft das Serum Stoffwechselkranker. Man mußte sich die Frage vorlegen, ob auch bei ihnen eine aktiv wirksame Cholesterase im Serum vorhanden ist. Für unsere Betrachtungen interessiert vor allem das Verhalten des Serums bei Lipoidosen-Lebercirrhosen-cholämischen Lipämien. Die Bestimmungen wurden im Laboratorium von Herrn Professor Bürger durchgeführt und sind mir von Herrn Professor Bürger gütigst für meine Arbeit zur Verfügung gestellt worden.

Liegt die prozentuale Differenz nach Bebrütung (d.h. durch Bebrütung sekundärverestertes Cholesterin in Prozent des freien Cholesterins vor Bebrütung) unter 10 %, so ist die Sekundärveresterung so gering, daß sie kaum außerhalb der Fehlergrenze fällt. Und gerade diese Fälle wollen wir heraussuchen.

Bei Diabetikern (Tumorträgern), Psoriatikern, einigen Fällen von Adipositas tritt im Serum eine Sekundärveresterung ein, die keinen Unterschied gegenüber der Norm erkennen läßt. Es sei besonders hervorgehoben, daß auch das Serum von Psoriatikern, die die genannte Belastung erhielten, selbst bei verzögerter Resorption einen nennenswerten Esterzuwachs nach Bebrütung aufweist.

					1000 ccm Serum enthalten					
					a	b	c	d	e	
Fall	Diagnose	Geschlecht	Alter Jahre	Serum	Gesamtfett g	Gesamt-cholesterin g	freies Cholesterin vor Bebrütung g	freies Cholesterin nach Bebrütung g	Differenz (c—d) g	durch Bebrütung sek. verest. Chol in % d. freien Chol. vor Bebrütung
30										
H.V.	Diabetes	♂	60			1,60	0,71	0,36	0,35	49
K.V.	(Tumor)					1,66	0,72	0,36	0,36	50
31										
H.V.	Diabetes	♂	59		7,88	2,54	1,09	0,63	0,46	42
K.V.	(Tumor)					2,55		0,74		
32										
H.V.	Apipositas	♀	54	nücht. entn.	12,62	2,40	1,04	0,87	0,17	16
K.V.				opal				0,87		
33										
H.V.	Lipomatose	♀	74	nücht. entn.	8,92	2,28	1,24	0,96	0,28	22
K.V.				opal				1,06		
					Belastungen:					
34				nücht.						
H.V.	Morbus	♀	60	entn.	17,93	3,40	1,74	1,20	0,54	31
K.V.	Cushing						1,69			
				4 Std. n. Bel	21,03	3,98	1,84	1,09	0,75	40
				8 Std. n. Bel.	19,97	3,31	1,77	1,08	0,69	38
H.V.										
K.V.							1,78			
				24 Std. n. Bel.	18,18	3,24	1,63	1,21	0,42	25
H.V.										
K.V.							1,66			
35										
H.V.	Dystrophia	♂	38	nücht.	7,9	3,21	1,38	0,63	0,75	54
K.V.	adiposo-genitalis			entn.		3,34	1,45	0,61	0,84	57
				6 Std. n. Bel.			1,25	0,68	0,57	45

					1000 ccm Serum enthalten					
					a	b	c	d	e	
Fall	Diagnose	Geschlecht	Alter Jahn	Serum	Gesamtfett g	Gesamt-cholesterin g	freies Cholesterin vor Bebrütung g	freies Cholesterin nach Bebrütung g	Differenz (c—d)	durch Bebrütung sek. veresterte Chol in % d freien Chol. vor Bebrütung
36	Psoriasis vulgaris Acne vulgar.		45	nücht. entn.	7,67	2,93	1,07	0,82	0,25	23
				4 Std. n. Bel.	8,70	2,50	1,22	1,04	0,18	14
				8 Std. n. Bel.	9,47	2,86	1,37	0,67	0,70	51
				24 Std n. Bel.	7.30	2,40	1,27	0,88	0,39	30
37	Psoriasis		30	nücht. entn.	10,47	3,06	1,56	1,00	0,56	35
				4 Std. n. Bel.	12,23	2,93	1,63	0,88	0,75	46
				8 Std. n. Bel.	12,77	2,95	1,41	0,73	0.68	48
				24 Std. n. Bel.	9,93	3,21	1,73	0,93	0,80	46

Betrachtet man die Abnahme des freien Cholesterins im Serum von Lebercirrhotikern, so zeigt sich durchschnittlich eine gute Sekundärveresterung auch nach der Ölcholesteringabe. Dabei ist die Stärke der Sekundärveresterung unabhängig vom prozentualen und absoluten Esterwert im Serum vor Bebrütung.

Fall	Diagnose	Geschlecht	Alter Jahre	Serum	1000 ccm Serum enthalten a Gesamtfett g	b Gesamtcholesterin g	c freies Cholesterin vor Bebrütung g	d freies Cholesterin nach Bebrütung g	e Differenz (c–d)	durch Bebrütung sek. verest. Chol in % d. freien Chol vor Bebrütung
38										
H.V.	Lebercirrhose	♂	32	nücht.	4,72	1,82	0,52	0,46	0,06	11
K.V.				entn.				0,42	0,10	19
39	Lebercirrhose Ascites		37	nücht. entn.	7,80	2,31	1,06	0,88	0,18	16
40	Lebercirrhose Ascites	♂	56	nücht. entn.	9,15	2,92	1,45	1,02	0,43	29

Fall 41				1000 ccm Serum enthalten a Gesamtfett g	b Gesamtcholesterin g	c freies Cholesterin vor Bebrütung g	d freies Cholesterin nach Bebrütung g	e Differenz (c–d)	durch Bebrütung sek. verest. Chol in % d. freien Chol vor Bebrütung
Datum	Diagnose	Geschlecht Alter	Serum						
12. 11. 35	Lebercirrhose	♂	nücht.						
H.V.	Ascites			5,75	1,93	0,86	0,53	0,33	38
K.V.	Bilirubin 0,46 mg %	61	entn.			0,88	0,52	0,36	40
			Belastung						
15. 11. 35									
H.V.			nücht.	6,25	1,63	0,97	0,66	0,31	31
K.V.			entn.			0,90	0,67	0,23	25
H.V.			4 Std.	6,73	1,84	1,30	0,53	0,77	59
K.V.			n. Bel.			1,20	0,55	0,65	54
H.V.			8 Std.	7,08	1,71	1,04	0,67	0,37	35
K.V.			n. Bel.				0,63		
H.V.			24 Std.	5,48	1,72	0,90	0,79	0,11	12
K.V.			n. Bel.			0,94	0,79	0,15	15

Das Serum eines Kranken mit splenomegaler luetischer Lebercirrhose zeigt als einzigstes keinen Esterzuwachs nach Bebrütung. Hingegen hatte sich bei Untersuchung etwa 4 Monate vorher ein prozentualer Esteranstieg von 46 % ergeben. Die Werte für Gesamtcholesterin und Gesamtfett sind bei der sofortigen Bestimmung in beiden Serumproben einander gleich, dabei ist die Primärveresterung eine etwas bessere in dem zuletzt entnommenen Blut.

Fall 42				1000 ccm Serum enthalten					
				a	b	c	d	e	
Datum	Diagnose	Geschlecht Alter	Serum	Gesamtfett g	Gesamt-cholesterin g	freies Cholesterin vor Bebrütung g	freies Cholesterin nach Bebrütung g	Differenz (c—d)	durch Bebrütung sek. verest. Chol. in % d. freien Chol. vor Bebrütung
22. 7. 35	Splenomeg. luet. Lebercirrhose Bilirubin 0,47 mg %	♂ 44	nücht entn.	6,62	2,48	1,41	0,76	0,65	46
15. 11 35 H.V.			nücht. entn	6,63	2,49	1,15	1,09	0,06	5!!
K.V.						1,13	1,11	0,02	1!!

Bei einem Patienten mit Icterus catarrhalis tritt bei einem Bilirubinwert von 4,38 mg % keine Sekundärveresterung auf. Nach 8 Tagen ist das Bilirubin auf 13,16 mg % gestiegen, und die prozentuale Differenz liegt bei 21 %; also wird die Sekundärveresterung gegen Erwarten jetzt deutlich positiv. Sie wird auch in dem nach 4 und 8 Stunden nach der Belastung gewonnenen Serum positiv, trotzdem das Fett nicht resorbiert worden war.

Fall 43				1000 ccm Serum enthalten					
				a	b	c	d	e	
Datum	Diagnose	Geschlecht Alter	Serum	Gesamtfett g	Gesamtcholesterin g	freies Cholesterin vor Bebrütung g	freies Cholesterin nach Bebrütung g	Differenz (c—d)	durch Bebrütung sek. verest Chol. in % d. freien Chol. vor Bebrütung
4. 6. 36	Icterus cat. Bil. d. + ind. 4,38 mg %	♂	nücht. entn.	9,50	2,71	1,19	1,28 1,30	—0,09	— ! !
				Belastung					
12. 6. 36	Bil. d. + ind. 13,16 mg %		nücht. entn.	10,66	3,77	1,75	1,38	0,37	21
	Bil. d. + ind. 13,03 mg %		4 Std. n. Bel.	10,96	3,90	1,98	1,51	0,47	23
	Bil. d. + ind. 12,18 mg %		8 Std. n. Bel.	10,26	3,81	1,81	1,48	0,33	18

Ein anderer Kranker mit Icterus läßt bei einem Bilirubingehalt von 0,95 mg % im Serum und stark erhöhtem Wert für Gesamtfett und Gesamtcholesterin kein Steigen des Estercholesterins nach Bebrütung erkennen.

				1000 ccm Serum enthalten					
				a	b	c	d	e	
Fall	Diagnose	Geschlecht	Serum	Gesamtfett g	Gesamtcholesterin g	freies Cholesterin vor Bebrütung g	freies Cholesterin nach Bebrütung g	Differenz (c—d)	durch Bebrütung sek. verest. Chol. in % d freien Chol. vor Bebrüt.
44	Icterus Bil. d. + ind. 0,95 mg %	♂	⊙	16,70	4,71	2,84	2,62 2,64	0,22	7 ! !

Belastungen bei zwei Kranken mit allgemeiner Xanthomatose zeigen in dem nach 8 und 24 Stunden nach dem Ölcholesterintrank gewonnenen Serum keine oder eine kaum verwertbare Zunahme des Estercholesterins. Der eine Patient blieb unter Beobachtung und zeigte nach fettarmer Diät ein starkes Abfallen der Fett- und Cholesterinwerte im Serum. Die nun wiederholte Belastung ergibt eine bessere Aufnahme des Fettes und Cholesterins aus dem Darm, die Sekundärveresterung tritt stets auf.

			1000 ccm Serum enthalten					
			a	b	c	d	e	
Fall	Diagnose	Serum	Gesamtfett g	Gesamtcholesterin g	freies Cholesterin vor Bebrütung g	freies Cholesterin nach Bebrütung g	Differenz (c—d)	durch Bebrütung sek. verest. Chol. in % d. freien Chol. vor Bebrüt.
45♂	Xanthomatose	nücht. entn. trüb	32,80	4,85	2,35			
		4 Std. n. Bel. trüb	34,20	5,04	2,80	1,97	0,83	29
		8 Std. n. Bel. rahmig	34,60	5,33	2,72	2,48	0,24	8!!
		24 Std. n. Bel. rahmig	33,01	4,92	2,30	2,22	0,08	3!!

Fall 46 Xanthomatose ♂ 31 J.		1000 ccm Serum enthalten a	b	c	d	e	
Datum	Serum	Gesamtfett g	Gesamtcholesterin g	freies Cholesterin vor Bebrütung g	freies Cholesterin nach Bebrütung g	Differz. (c—d)	durch Bebrütg sek. verest. Chol in % d. freien Chol. vor Bebrütung
12. 10. 35	nücht entn. H.V.	45,05	6,40	3,10	2,75	0.35	11
	milchig K.V.		6,65	3,45	2,70	0,75	21
	4 St. n. Belast. H.V.	47,65	6,95	3,85	2,33	1 52	39
	milchig K.V.		6,73	3,88	2,33	1,55	39
	8 St. n. Belast H.V.	55,75	6.23	3,33	3,78	—0,45	— ! !
	rahmig K.V.		6,35	3,53	3.80	—0,27	— ! !
	24St.n. Belast. H.V.	48,30	6,28	3,25	3,37	– 0,12	— ! !
	rahmig K.V.		6,23	3,33			
11. 2. 36	nücht. entn. H.V.	14,00	3,08	1,38	0,72	0,66	47
	leicht trüb K.V.				0.66		
24. 4. 36	nücht. entn.	11,23	2,24	1,13			
	4 St. n. Belast.	14,73	2,95	1,58	1,09	0,49	31
	8 St. n. Belast.	28,57	3,90	1,95	1,37	0,58	29
	24St. n Belast.	19,27	2,30	1,27	0,88	0 39	30

Man muß sich nun die Frage vorlegen, warum gelegentlich bei diesen drei Krankheitsgruppen (Lebercirrhose — Icterus catarrhalis — Xanthomatose), die sonst stets eintretende Sekundärveresterung ausbleibt?

Thannhauser spricht der Leber die Aufgabe der Cholesterasenbildung zu und glaubt, daß die esterifizierende Kraft der Leberzelle bei Leberparenchymschädigung geschwunden sei. Nun konnte aber Bürger in von Fräulein Kaeuffer an Pferdeserum ausgeführten Versuchen zeigen, daß Venenblut reicher an Estercholesterin und Gesamtcholesterin ist als Arterienblut, wobei der Gehalt an freiem Cholesterin und Gesamtfett niedriger liegt. Ferner war die Sekundärveresterung im venösen Serum stärker als im arteriellen. So lieferte Bürger den Beweis, daß dem Gewebe eine nicht unwesentliche Rolle bei der Veresterung des Cholesterins zukommt, und daß Cholesterasen vom Gewebe ins Blut abgegeben werden. Auch in den oben angeführten Fällen ist eine Erklärung durch ein Darniederliegen der esterifizierenden Kraft der Leberzelle wenig überzeugend, denn selbst unter der Annahme, daß die Leber das Ferment mobilisiert, bezw. das Blut mit Cholesterase anreichert, ist nicht einleuchtend, warum die Sekundärveresterung bei steigendem Bilirubingehalt des Serums wächst, und das Serum eines Lebercirrhotikers einmal einen sehr hohen Esterzuwachs aufweist und ein anderes Mal völlig versagt. Eine Verschlimmerung der Leberschädigung ist nicht anzunehmen.

Die einfachste Erklärung wäre durch die Annahme des erreichten Gleichgewichtes im Serum gegeben, das dann individuell sehr verschieden liegen müßte, oder durch andere Stoffe im Serum verschoben würde.

Eine Adsorption der Cholesterase an Lipoide ist denkbar, besonders in den Fällen von Xanthomatose. Aber warum tritt die Adsorption bei gleichen Lipoidwerten im Serum nicht immer auf?

Liegt nun ein Fermentmangel vor?

Das Vorhandensein des Estercholesterins im unbebrüteten Serum und die Sekundärveresterung bei Xanthomatose nüchtern und 4 Stunden nach der Belastung sprechen für die Wirkung der Cholesterase.

Versuche, die Bürger von Fräulein Freyher an Hunden durchführen ließ, zeigten, daß auf der Höhe der Verdauung (3 bis 4 Stunden nach der Fettmahlzeit [100 g Schweinegehacktes

mit einigen Kartoffeln in 100 g Schweineschmalz gebraten]) der Unterschied im Fett und Cholesteringehalt von Arterien- und Venenblut schwindet. Bürger kam zu der Annahme, daß die Zellen maximal gesättigt seien, und die assimilatorischen Vorgänge im Gewebe vorherrschten. Wir können daraus für uns vielleicht den Schluß ziehen, daß normalerweise Ein- und Austritt von Stoffen bei der Zelle miteinander parallel gehen. Es mußte dann zur Zeit der Blutentnahme das Gewebe nicht mehr in Austausch mit dem Gewebssaft gestanden haben, folglich keine neuen Fermente abgesondert haben, wobei die ehemals vorhandenen Fermente verbraucht oder aus ihrem Wirkungskomplex nicht befreit worden sind.

Schreibt man der Cholesterase doppelte Funktion zu, indem sie einmal Cholesterinester bildet, ein anderes Mal Fettsäuren in Freiheit setzt, so wäre das negative Resultat erklärt unter der weiteren Annahme, daß in der Leber oder einem anderen Organ die Cholesterinester nicht wieder gespalten werden und so das Ferment nicht frei wird, sei es aus Unvermögen, oder weil hier der Zellaustausch gestört ist oder augenblicklich ruht.

Ob bei den Lipoidosen die Aufnahme der Zelle für Lipoide gesteigert und die Abgabe verzögert ist, läßt sich nicht beweisen. Vielleicht ist verzögerte Abgabe gleichzusetzen mit verlangsamtem Stoffwechsel in der Zelle. Daß bei Lipoidosen kein Esterasemangel vorliegt, geht schon aus dem hohen Cholesterinestergehalt der Xanthommassen und Hautschuppen hervor.

Die Erklärung durch ein mangelhaftes Freisetzen von Fettsäuren durch ein zweites Ferment führt zu den gleichen Überlegungen wie oben.

Der Ursache der Lipoidosen und der relativen Esterverarmung wird man näher kommen, wenn man die Beziehungen von Zucker-, Glykogen-, Cholesterin-, Fett-, Phosphatidstoffwechsel zueinander näher kennt.

Benedict fand nach Fettbelastung einen Anstieg des Lipasenspiegels im Serum, der bei kombinierter Belastung mit

Kohlehydrat und Fett nicht eintrat. Bei reiner Kohlehydratbelastung fiel der Lipasespiegel.

Ob herabgesetzte Oxydation, Hypo- oder Hyperfunktion der innersekretorischen Drüsen, A- oder Hypervitaminose mit den Lipoidosen etwas zu tun haben, ist noch nicht zu übersehen. Bekanntlich führen Störungen obengenannter Art zur Vermehrung der Lipoide einschließlich des Cholesterins. Dabei handelt es sich zum Teil allerdings um eine Mobilisierung der Lipoide aus ihren Depots.

Der Grad der Sekundärveresterung ist also kein Zeichen für die Schwere der Leberschädigung und läßt keinen Einblick in das Wesen der Lipoidosen zu.

Resultat:

1. Der Grad der Sekundärveresterung läßt bei Leberparenchymschädigungen keinen Schluß auf die Schwere des Zustandes zu.
2. Bei Xanthomatösen mit hohem Blutlipoidgehalt tritt nach 8 und 24 Stunden nach der Ölcholesterinbelastung im Serum keine Sekundärveresterung auf.

Die Einwirkung der Hitze auf die Cholesterase Xanthomatöser.

In der Vermutung, daß bei Xanthomatose die Cholesterase vielleicht widerstandsloser sei, wählte ich als höchste Temperatur 55°. Ferner erwärmte ich das Serum auf 50° und 45°. Es zeigt sich nun, daß die Sekundärveresterung in allen Untersuchungen eine durchaus gute ist. Sogar nach Erwärmen auf 55° tritt noch eine beachtenswerte Veresterung ein.

Fall 45	1. 10. 36				♂ Xanthomatose							
g in 1000 ccm Serum	Serum frisch	Serum 48 Std. bebrütet	Differenz (c—d1)	durch Bebrütung sek. verest. Chol. in % d. freien Chol. vor Bebrütung	Serum 1 Std. 45° anschl. 48 Std. bebrütet	Differenz (c—d2)	Serum 1 Std. 50° anschl. 48 Std. bebrütet	Differenz (c—d3)	Serum 1 Std. 55° anschl. 48 Std. bebrütet	Differenz (c—d4)
	c	d1			d2		d3		d4	
freies Cholest.										
H.V.	2,36	1,26	1,10	45	1,26	1,10	1,43	0,93	1,82	0,54
K.V.	2,33	1,27	1,06	46	1,23	1,10	1.45	0,88	1,82	0,51

Resultat:

Das Ferment der Xanthomatösen ist gegen Wärme nicht empfindlicher als das Gesunder.

Angabe der benutzten Literatur.

Benedict: Zur Rolle der Leber im Fettstoffwechsel auf Grund von Lipase untersuchungen.

Bradley: Some Lipase Reactions. II. Of Biol. Chem. 8, 251, 1910; 13, 407, 1913.

Bürger: Der Cholesterinhaushalt beim Menschen. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Springer 1928. Lipoidosen. Cholesterin bis 1932. Fette und Lipoide des Blutes. Handbuch der allg. Hämatologie. Urban und Schwarzenberg.

Bürger und Beumer: Berliner kl. Woch. 1913, Nr. 3

Cytronberg: Cholesterase der Blutkörperchen. Biochem. Zs. 45, 281, 1912.

Fanconi: Stud. über die Serumlipase. Ferm. F. VII, 307, 1923.

Freyher: Vergleich. Untersuch. über den Fettgehalt d. arteriellen und venösen Blutes. Inaug.-Diss. 1934.

Kastle und Loevenhart: Conc. Lipase And The Revers Of Its Act. Amer. Chem. II. 24, 491, 1900; 27, 481, 1902; 31, 521, 1904.

Kondo: Zur K. d. Essigätherextrakt. d. Organe etc. II-V. Biochem. Zs. 26, 243; 27, 427, 1910.

Lenzen: D. Cholesteringehalt d. menschl. Blutes in s. Beziehung zum Alter. Inaug -Diss. 1935.

Loevenhart und Amberg: Inhibit. Effect Of Fluorides On The Action Of Lipase. II. Of Biol. Chem. IV, 149, 1908.

Loevenhart und Peirce: The Inhibit. Effect Of Sodium Fluoride On The Action Of Lipase. II. Of Biol. Chem. II, 397, 1907.

Magistris: Die Lipoide mit bes. Berücksichtigung d. neueren Ergebn. der Lipoidforschung. Erg. d. Phys. Asher-Spiro 165, 1931.

Mosters: Über Esterasesteig. nach peroral. Ascorbinsäuregaben. Klin. Wschr. Org. d. G. deutsch. Natf. und Ärzte. 15. J. 43 1557.

Mueller: The Influence Of Autolysis Upon Cholesterolesters. II. Of Biol Chem. 25, 561, 1916.
Oppenheim, C.: Die Fermente und ihre Wirkung. Thieme, Leipzig 1934.
Oppenheim, C. und Pincussen: Die Methodik der Fermente. Thieme, Leipzig 1929.
Peirce: The Comp. Form. Betw. Esterase And NaF. II. Of Biol. Chem. XVI, 5, 1913.
Pflüger: Pflügers A. 90, 1, 1902.
Poutchinsky und Glouhenky: Dynamique du taux du cholesterol chez l'homme et chez les animaux. Bull. Soc. Chim. biol. Paris 17, 1836—1844, 1935.
Rona und Michaelis: Ueber Ester- und Fettspaltung im Blut und Serum. Biochem. Zs. 31, 345, 1911.
Rona und Mitarbeiter: Z. K. d. Esterase d. Blutes, Beiträge z. Stud. d. Giftwirkg. Biochem. Zs. 51, 100: 64, 13; 111, 166, 118, 185, 213, 232; 130, 225, 141, 222, 146, 144.
Schultz: Cholesterinspalt. F. in Blut und Leber. Biochem. Zz. 42, 255, 1912.
Sperry und Schönheimer: Cholesterol Esterase In Blood. The Journal Of Biol. Chem. Scientif. Proceedings XXIV.
Simon: Über rote Blutkörp. und Serumlip. Zeitschr. f. exp. Med. 39, 407, 1924.
Terroine: Contr. à la conn. de la phys. des subst. grasses. Ann. Sci. Nat. 10, 4, 1, 1919.
— Z. K. der Fettspalt. durch Pankreassaft. Biochem. Zs. 23, 404, 430, 1910.
Thannhauser: Ueber d. Chol. Stoffw. D. Arch. klin. Med. 141, 290, 1923.
Stoffw. und Stoffwechselkrankheiten. Bergmann 1929.
— und Schaber: Klin. Wochenschrift 1926, Nr. 7.
Trendelenburg: Die Hormone I, II. Springer 1934.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Elisabeth Hoffmann, am 29. April 1913 zu Bonn als Tochter des Rechtsanwalts Hermann Hoffmann und seiner Frau Maria, geb. Tondorf.

Ostern 1932 legte ich am hiesigen Liebfrauen-Oberlyzeum die Reifeprüfung ab.

Meine gesamte Studienzeit verbrachte ich in Bonn. Mein Physikum bestand ich im Sommer 1934.

Herr Professor Dr. Bürger stellte mir das Thema zur Doktorarbeit, bei deren Lösung ich ununterbrochen auf seine liebenswürdige Unterstützung rechnen durfte. Hierfür spreche ich Herrn Professor Dr. Bürger meinen tiefgefühlten Dank aus.